Lane Medical Library 1934

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Katharinenhospitals Stuttgart
Vorstand: Professor Dr. Siegmund

Histologische Untersuchung eines wegen Adenocarcinoms bestrahlten Uterus

Zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Karl Hugo Zinck
aus Stuttgart

Großbetrieb für Dissertationsdruck von Robert Noske in Borna-Leipzig
1934

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

Dekan: Professor Dr. Albrecht
Berichterstatter: Professor Dr. Siegmund

Gewidmet ist diese Arbeit
Justizrat Albert Schmidt
dem väterlichen Freunde
in Dankbarkeit und Verehrung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0483

Lubarsch und Wätjen haben mit ihrer Arbeit über „Allgemeine und spezielle pathologische Histologie der Strahlenwirkung“ das grundlegende Werk geschaffen und darin Richtlinien gegeben, die für jede weitere Untersuchung auf diesem Gebiete maßgebend sein müssen. Eine ihrer Hauptforderungen ist die genaue Bestimmung der räumlichen Lagebeziehung des von den Strahlen getroffenen Gewebes zur Strahlenquelle. Da die Strahlen bei ihrem Vorwärtsdringen ständig abnehmen, können an ein und demselben Objekte stark voneinander abweichende Befunde erhoben werden.

Mit Strahlen behandelte Organe, bei denen diese Forderung erfüllt ist, sind selten. In der Literatur wird immer wieder der Wunsch nach genauer histologischer Beschreibung eines solchen laut. Lubarsch und Wätjen selber bringen nur eine Abbildung eines mit Radium bestrahlten Uterus.

Herrn Prof. Siegmund (Pathol. Institut Stuttgart) wurde eine exstirpierte Gebärmutter zur Untersuchung übersandt, die vor ungefähr $1^1/_2$ Jahren dreimal mit Radium und einmal mit Röntgenstrahlen wegen eines Adenocarcinomes behandelt wurde. Die Lage der Radiumröhrchen war genau bekannt, auch der Abstand der Röntgenröhre von den Hautfeldern konnte angegeben werden, ebenso die Zeitspanne zwischen den einzelnen Applikationen des Radiums für jeden Abschnitt des Uterus. Ein weiterer günstiger Umstand ist das Vorhandensein histologischer Präparate von Abrasionsmaterial vor und nach der Bestrahlung, so daß also das propter und post hoc eindeutig bestimmt werden kann. Durch die beiden vorausgegangenen Curettagen nach der Bestrahlung, besonders die letzte kurz vor Herausnahme des Uterus, wird allerdings die Deutung der Befunde an der exstirpierten Gebärmutter mitunter erschwert. Glücklicherweise darf nach dem Operationsprotokoll angenommen werden, daß das Cavum nur bis in eine Höhe von $5^1/_2$ cm ausgeschabt wurde. Die wirkliche Länge des Cavum am fixierten Präparat beträgt $7^1/_2$ cm, so daß also 2 cm mindestens von dem Trauma verschont blieben. Daß Sonde und Curette nicht weiter vordrangen, liegt vermutlich an einer Veränderung, die noch zu schildern sein wird.

Dieser Unterus scheint demnach ein geeignetes Untersuchungsobjekt für die Auswertung von Strahlenwirkung zu sein. Er wurde eingehend an Stufen- und Serienschnitten untersucht. Die Befunde sind in dieser Arbeit beschrieben, ohne daß im allgemeinen auf die theoretischen Grundlagen der Strahlenwirkung eingegangen wird. Auch auf einen Vergleich mit den in der Literatur niedergelegten Befunden wird hier meist verzichtet. In einer weiteren Arbeit über mehr Material sollen die Auseinandersetzungen einen größeren Raum einnehmen.

Patientin M. S. aus L. wurde am 14. 3. 1929 erstmals vom behandelnden Facharzt abradiert. Die histologische Untersuchung (Obermedizinalrat Dr. Walz, Path. Institut des Katharinen-Hospitals Stuttgart) ergab ein einwandfreies Adenocarcinom des Corpus uteri. Am 2. 4. 1929 wurde die Patientin Herrn Prof. Dr. Baisch (Städt. Frauenklinik Stuttgart) zur Bestrahlung überwiesen.

Auszug aus dem Krankenblatt: Nr. 788/1929 M. S., 54 Jahre alt, II-para (1. Geburt 1895, zweite 1897 Zwillinge, ein Kind tot). Familienanamnese o. B. Frühere Krankheiten: Masern, Scharlach, Keuchhusten. Mit 4 Jahren und 1929 Lungenentzündung. Sonst immer gesund. Jetzige Beschwerden: Schwindelanfälle, blutiger Ausfluß.

Menarche mit 14 Jahren. Periode regelmäßig, alle 4 Wochen 5 bis 6 Tage, mittelstark, ohne Beschwerden. Seit einem Jahr unregelmäßig alle 4—8 Wochen 8—10 Tage, stark, dazwischen profuse Blutungen.

Gynäkologische Untersuchung: Portio unverdächtig, Uterus anteflektiert, enteneigroß, weich, beweglich. Adnexe frei.

Gewicht der Pat.: 63,5 kg, RR 160/90.

Am 3. 4. 1929 werden zwei Röhrchen mit je 50 mg Radium hintereinander in das Cavum uteri und in den Cervicalkanal eingeführt, wo sie 24 Std. liegen bleiben (= 2400 mg-St.Element). Filterung: 0,5 mm Silber und 1 mm Messing. Sekundärfilterung: Gummi. Gesamtlänge der Röhrchen 79,3 mm. Durchmesser 7,0 mm.

II. Radium 24. 4. 1929. Gewicht der Pat. 65,3 kg, RR 142/85. Cervicalkanal 50 mg, Vagina 100 mg (letzteres liegt schräg von der vorderen Scheidenwand nach dem hinteren Scheidengewölbe). 24 Std. = 3600 mg-Std.Element.

Röntgenbestrahlung:

25. 4. 1929 drei abdominale Felder (ein mittleres und zwei seitliche). Der untere Rand des Tubus (8/10 cm) befindet sich zwei Querfinger unter der Symphyse. Haut-Fokus-Abstand 30 cm. Jedes Feld erhält 650 r.

26. 4. 1929 drei dorsale Felder zu je 650 r. (ein mittleres und zwei seitliche), unterer Rand des Tubus 8/10 ca. 3 Querfinger über dem Anus. Haut-Fokus-Abstand 30 cm.

27. 4. 1929 ein Vulvazusatzfeld zu 600 r. Feldgröße 6/8, 30 cm Haut-Fokus-Abstand.

Bei allen Röntgenbestrahlungen wurde ein Filter von 1 mm Kupfer benützt.

III. Radium 1. 6. 1929. Gewicht der Pat. 64,3 kg, RR 150/90. Cavum uteri 50 mg, Vagina 50 mg. 23 Std. = 2300 mg-Std.Element. Filterung jeweils wie beim ersten Radium, in der Vagina noch Wachseinbettung.

Es ergibt sich also eine Zeitspanne zwischen den einzelnen Radiumapplikationen:

1. für das Cavum uteri: 58 Tage,
2. für den Cervicalkanal: 21 Tage,
3. für die Vagina: 37 Tage.

Nach Fünfvierteljahren trat im August 1930 eine erneute Blutung ein, worauf die Pat. am 16. 9. 1930 zum zweiten Male cürettiert wurde (Prof. Baisch). Sondenlänge 5,5 cm. Am inneren Muttermund besteht eine Stenose, die nur schwer zu überwinden ist. Abrasio liefert ganz wenig Material. (Keine Angabe über palpierte Uterusgröße.)

Histologischer Befund (Nr. 797): Die fraglichen Carcinomnester sind stark verwaschen, ohne ordentliche Kernfärbung, die Zellgrenzen konfluieren. Diagnose: Strahlengeschädigtes Adenocarcinom.

Am 24. 11. 1930 nahm der behandelnde Arzt nochmals eine Abrasio vor.

III. Abrasio. Histologischer Befund (Prof. Siegmund): Derbes, schwieliges Gewebe, zum Teil aus ganz nekrotischen und von Leukozyten durchsetzten Fasermassen bestehend, dazwischen aber größere und kleinere Nester von epithelialen Zellen, die zum Teil gleichfalls nekrotisch sind, zum Teil aber vor allem, wenn sie in der Nachbarschaft von Gefäßen liegen, noch gut erhalten sind. Unter den Zellen finden sich viele mit atypischen Mitosen. Es handelt sich um das Rezidiv eines Carcinoms in einem durch Bestrahlung schwielig veränderten Gewebe.

Zum Vergleich mit den später zu beschreibenden Veränderungen folge hier ausführlich der

Histologische Befund vor der Bestrahlung (I. Abrasio):

Das Übersichtsbild zeigt massenhaft Drüsenschläuche, die durch spärliches Stroma in Alveolen gesondert werden. Es besteht ausgesprochene dos-à-dos-Stellung der Drüsen, wobei die Basalmembran nur selten durch Fensterbildung benachbarter Drüsen durchbrochen wird. Die Größe der Lumina variiert stark. Die kleinsten Drüsen sind oft solide ausgefüllt, in den mittleren springen stumpfwinklige Vorsprünge ins Lumen. Bei den größeren Drüsen bildet das Epithel durch Inversion Guirlandenform; manchmal bleibt in den Einstülpungen ein kleines Lumen zentral bestehen. Mitunter ist diese durch Wucherung polygonaler Zellen ausgefüllt. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich das Epithel stellenweise noch einschichtig. Das Epithel ist niedrig zylindrisch; die Kerne liegen basal, sind ovoid, ihre lange Achse verläuft gewöhnlich in der Längsrichtung der Zelle. Der Kern selber hat grobes, etwas scholliges Chromatingerüst. Die Nucleoli sind groß. Regressive Veränderungen, besonders im Sinne der Kernwandhyperchromatose und der Kernpyknose sind nicht selten. Die Färbung des Kernes

ist mittelstark. Das Protoplasma befindet sich in grobkörnigem Zustand, ziemlich häufig treten Vakuolen in ihm auf.

An den mehrschichtigen Partien, die oft unvermittelt auf die einschichtigen folgen, sind die dem Lumen zu gelegenen Kerne meist etwas größer als die basalen. Die letzteren haben rundliche oder polygonale Form und erinnern an Plattenepithelien. Die Kernlage wechselt. Die massige Ausfüllung der papillenartigen Inversionen wird durch die plattenepithelähnlichen Zellen gebildet. Wieder an anderen Stellen schieben sich die Guirlanden zu ganz engen Lagen aneinander, die dann solide Schichten von 6 bis 15 Zellen polygonaler Art aufweisen, die hier besonders auffallend in Größe und Form variieren. Durch die Kompression kommt es dabei zur Bildung sternartig geformter Zellen. Manchmal finden sich rein papillomatöse Bildungen, deren Gerüst von einem schmalen, bindegewebigen Band gebildet wird. Hier ist das Epithel meist einschichtig, die Zellen sind langgestreckt und schmal, ähnlich dem Typus der Flimmerepithelien. Die freie Oberfläche ist dunkler gefärbt als der Leib. Zum Teil sind die Kerne klein, oft aber füllen sie in länglicher oder bohnenförmiger Gestalt über die Hälfte der Zellen aus.

In vielen, aber lange nicht allen Drüsen fallen vereinzelte stäbchen- oder spindelförmige, intensiv dunkelgefärbte Zellkerne auf, die stark von den übrigen abstechen.

Das Oberflächenepithel zeigt keine krankhaften Veränderungen. Das äußerst spärlich erhaltene Stroma enthält mäßig viel polynucleäre Leukozyten, die auch in den wenigen Kapillaren wandständig anzutreffen sind. An anderen Stellen kommt es zu lymphozytärer Ansammlung; Plasmazellen sind nur ganz vereinzelt vorhanden. Oberflächliche Fibrinmassen und nekrotische Partien sind vollgestopft mit Leukozyten.

Diagnose: Adenocarcinom des Corpus uteri.

Zur Untersuchung wurde die rechte Uterushälfte quer, die linke bis in die Höhe von 6 cm längs in Stufen geschnitten. Von 6 cm aufwärts wurde das Gewebe quer in Serien zerlegt (Paraffineinbettung).

Hauptsächlich wurde die Hämatoxylin-Eosin-Färbung benützt. Vielfach wurde auch nach van Gieson, mitunter in der Kombination mit Weigerts Methode zur Elastica-Darstellung gefärbt. Glykogen wurde nach Best, Schleim nach der Muzikarminmethode darzustellen versucht. Zur Färbung des Horns diente die nach Ernst modifizierte Gramfärbung; zu der des Keratohyalins wurde jene mit Hämatoxylin-Eisessig und die Malloryfärbung nach Corten verwendet. Herr Prof. Heidenhain, Tübingen, hatte die Güte, einige Schnitte in seinem Laboratorium nach seiner Eisen-Hämatoxylin-Methode färben zu lassen. Ich danke ihm auch hier noch einmal verbindlichst dafür.

Die Darstellung der Befunde hält sich an die anatomische Einteilung der Gebärmutter. Der in Serien geschnittene Teil wird aus verschiedenen Gründen gesondert besprochen.

Die Veränderungen an der Portio.

In der Krankengeschichte ist die Portio als unverdächtig bezeichnet. Es lag auch jetzt am fixierten Präparate nichts Auffälliges vor, so daß anzunehmen ist, daß die geschilderten Veränderungen direkte oder indirekte Strahlenfolgen sind.

Die Epithelschicht ist ziemlich dick. Die Veränderungen an ihr sind an Portio und angrenzendem Scheidengewölbe, soweit dieses erhalten ist, gleichartig. An den basalen Zellen ist selten eine Schädigung festzustellen. Wo sie dennoch vorkommt, ist sie durch verschieden starke Färbbarkeit der Zellen ausgezeichnet. Einige Male fand sich eine leichte Vergröberung des Chromatinbaues, wie sie auch Fahr und Jesionek beschrieben haben.

Dagegen ist das Stratum spinosum deutlich in Degeneration begriffen (Portioschnitt 6). An manchen Stellen sind auch in den dem Stratum germinativum zunächstliegenden Schichten manche Kerne geschrumpft und an die Zellwand gedrängt. Vor allem ist die Kernpyknose häufig; doch ist auch Kernwandhyperchromatose und völliger Kernschwund in den Zellen nicht selten. Das Protoplasma ist mitunter feinkörnig, zum Teil mit kleinen Vakuolen durchsetzt oder es ist ganz verflüssigt, so daß der Kern wie in einem leeren Hofe liegt. Es sind dieselben Kernveränderungen, die uns auch im bestrahlten Carcinom begegnen werden.

Zwischen den Zellen des Stratum spinosum sind die Spalten häufig verbreitert und mit Flüssigkeit (vom subepithelialen Bindegewebe her) gefüllt. Auch kleinzellige und leukozytäre Infiltration wird hier angetroffen.

Fahr beschreibt als Röntgenspätschädigung der Haut ganz ähnliche Befunde. Er erklärt die auffallende Schädigung im Stratum spinosum, im Gegensatz zum Stratum germinativum, als eine nicht sichtbar werdende Veränderung in den besonders strahlenempfindlichen Keimzellen, die erst in den nachfolgenden Generationen offenbar wird und auch bei diesen vorzugsweise den Kern betrifft.

Es ist denkbar, daß auch der Stoffaustausch in den Zellen durch die noch zu schildernden Verhältnisse am Bindegewebe und durch die Gefäßalteration verändert ist, wodurch es sekundär wieder zu Änderungen des Aggregatzustandes der Eiweißkörper u. a. in der Epithelzelle kommen kann (Caspari, Holthusen u. a.). Ihr Einfluß auf die Nekrobiose läßt sich an Zustandsbildern nicht bestimmen.

Diese Erklärung liegt um so näher, als ich diese Veränderungen auch bei anderen pathologischen Prozessen am Portioepithel und an der Epidermis nachweisen konnte. So sah ich diese Veränderung einige Male bei Pseudoerosion der Portio (Nr. 5550, 5575, 7299 b), ferner an der Haut in der Umgebung einer Metastase eines Ovarialkarzinoms (Nr. 667). In allen diesen Fällen kam als Ursache eine Bestrahlung nicht in Frage.

Die Gefäße

des Portiobindegewebes und seiner nächsten Umgebung.

Die Gefäßschädigung zeigt nach Bestrahlung immer ein besonders eindrucksvolles Bild, das manche Forscher, wie U n n a z. B., veranlaßt, aus ihr alle anderen Veränderungen abzuleiten. Tatsächlich springen die veränderten Gefäße sehr stark ins Auge und sind auch auf Schnitten dort anzutreffen, wo das Gewebe der Umgebung keine wesentlichen Abweichungen vom Normalen darbietet. Wie noch zu beschreiben sein wird, ist das Maß der Gefäßdegeneration mitunter ein Indikator für die Nähe und damit für die Intensität der Strahlenquelle.

Im allgemeinen fand ich die selben Gefäßbilder, wie sie Fahr darstellt. Ausschlaggebender scheint die Form der Kapillaren zu sein. Man sieht sie, wie in späteren Monaten der Schwangerschaft, gewöhnlich dicht ans Epithel herantreten. Ihre Endothelien sind teilweise stark gequollen; seltener lösen sie sich ab. Das knöpfchenförmige Vorspringen ins Lumen, wie es L i n s e r und B ä r m a n n (zitiert nach Fahr) beschreiben, ist nur vereinzelt. Manchmal zeigt die Wand der Kapillaren ein Aussehen wie verbogene Drahtringe. Ihr Inhalt besteht meist aus Serum, mitunter auch aus undeutlichen Blutkörperchen, sehr selten aus Leukozyten.

Die Präkapillaren zeigen durchweg Verdickung ihrer Wand, die mit „Vakuolen" durchsetzt ist. Mitunter enthalten sie Thromben. Die von F a h r erwähnte Endothelwucherung ist häufig.

Die kleinen Arterien zeigen hier, wie unter dem Granulationsgewebe des Cavum, das selbe Aussehen.

Es handelt sich bei ihnen vorwiegend um eine Mediaschädigung und um Lumenverengerung. Die stark verbreiterte Media sieht zerklüftet, manchmal zerbröckelt aus. Es entstehen in ihr Spalträume mit unregelmäßiger Begrenzung und zum Teil vakuolenartige Bildungen. Die Muskelkerne sind rarefiziert, die übrig bleibenden degenerieren. Viele sind vergrößert, andere zeigen Kernwandhyperchromatose und Kernpyknose. Die Adventitia ist schmal, nicht gewuchert. An ihren Kernen fand ich nichts Pathologisches. Die Endothelien sind nicht immer vergrößert, eine

Elastikaaufsplitterung fiel bei der ohnehin dünnen und oft fehlenden Lamina elastica interna nie auf.

Die Venen im Bindegewebe und den angrenzenden Schichten sind enorm verdickt. Hier springt das Endothel öfters knöpfchenförmig ins Lumen vor.

Rost zählt unter die besonders strahlenempfindlichen Zellen, außer den Epithelien, die fixen Bindegewebszellen und das Endothel der Kapillaren. Daß aber eine primäre Endothelschädigung, und zwar nicht nur an den Kapillaren, sondern auch an den größeren Gefäßen vorliegt, glaube ich nach meinen Befunden annehmen zu dürfen. Auf Grund derselben kommt es zu einer Durchlässigkeit des Endothelrings für nicht näher zu definierende Flüssigkeit und damit zu einer Durchtränkung der angrenzenden Schichten. Außer den weiter oben beschriebenen möglichen Folgen entstehen auf diese Weise vielleicht auch die „Vakuolen". Anscheinend sind auch die Muskelzellen für die Strahlen nicht unempfänglich. Aber auch hier ist die Ursache ihres Unterganges nicht nur direkte, sondern auch indirekte Strahlenfolge (siehe oben). Allerdings kann man vermuten, daß als ätiologischer Faktor die Strahlen hier im Vordergrunde stehen, während dieselben Veränderungen anderenorts durch einen anderen ausgelöst werden können. Die Bildung von Vakuolen in der Gefäßmedia konnte ich auch bei vielen Organen finden, die niemals bestrahlt wurden.

Das Portiobindegewebe.

Das schon normal sehr locker angeordnete Gewebe ist hier von weiten Spalten durchzogen, in denen eine Art seröser Flüssigkeit ohne Fibrin sich befindet. Die kollagenen Bündel sind auseinander gedrängt, streifenweise zerbröckelt, besonders unter dem Epithel fast kernlos, oder man sieht nur degenerierte Kerne. Es besteht nur eine sehr geringe, diffuse Durchsetzung mit Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen. Besonders um die kleinen Gefäße herum sind schmale Kolonnen der letzteren vertreten. Von hier aus sieht man sie in den anschließenden Interstitien. Neben ihnen sind auch Polyblasten vorhanden.

Berücksichtigt man den Zustand der beschriebenen Gefäße, so ist man geneigt, die Durchtränkung dieses Gebietes mit der allgemeinen Insuffizienz derselben, besonders der Kapillaren in Beziehung zu setzen. Das oben beschriebene Aussehen mancher Kapillaren, das mit verbogenen Drahtringelchen verglichen wurde,

ist vielleicht auch hier der Ausdruck für abwegige Mechanismen der kapillären Schließzellen (Rößle, Tannenberg).

Lubarsch und Wätjen mahnen zur Vorsicht, bei bestrahlten Organen aus dem Vorhandensein von Entzündungszellen auf eine echte Entzündung zu schließen. Erst wenn an Epithel und Bindegewebe Verfallserscheinungen aufträten, werde eine solche ausgelöst.

Es wurde schon erwähnt, daß das Endothel (der Kapillaren besonders) äußerst empfindlich für Strahlen ist, und daß die Flüssigkeitsanreicherung im Portiobindegewebe wahrscheinlich primär mit deren Schädigung zusammenhänge. Wir sahen auch, daß die Noxe der Strahlung am Epithel sich erst spät auswirkt; am Bindegewebe tut sie es sicherlich noch später. Deshalb glaube ich, daß der Schluß auf die Gefäßinsuffizienz als Ursache berechtigt ist.

Diese Anschauung wird nun gestützt durch den Begriff der „serösen Entzündung", wie ihn Rößle in seiner soeben erschienenen Arbeit „über die Veränderungen der Leber bei Basedowscher Krankheit" definiert. Er sieht ebenfalls deren Ursache in einer primären Wandschädigung der Kapillaren und nennt die Folgen dieser Entzündung schleichende, da sie nie zu Vernarbung führen.

Die größeren Gefäße

besonders des Stratum vasculare im Portio- und Cervixgebiet.

Während der Niederschrift dieser Arbeit erschienen Schürmann und MacMahon's Veröffentlichungen über die Gefäße bei maligner Nephrosklerose. Die Gefäße des Stratum vasculare zeigen nun weitgehende Ähnlichkeit mit den dort geschilderten, sogar prinzipiell Identität. Sie gehören der zweiten Form zirkulärer Intimaverdickung an, mit Verbreiterung der Zone zwischen Endothel und Grenzmembran. Dazu kommt oft die Kombination mit einer Elastikahyperplasie. Die von den beiden Forschern häufig gefundene gleichzeitige Mediaverdickung fand ich bei diesem Typus von Gefäßveränderungen nicht. Sie hängt mit Faktoren zusammen, die hier nicht gegeben sind. Dagegen kommt es auch in meinem Falle zu einer weitgehenden Auflockerung der Media. Die Natur der Zwischenschicht als Mukoid kommt bei der H.-E.-Färbung deutlich zum Ausdruck. Die Färbung auf Chromotropie konnte ich nicht mehr ausführen.

Es erübrigt sich, dieser Schilderung noch etwas an die Seite zu setzen. Es sei deshalb auf dieselbe und die in ihr gegebene Pathogenese verwiesen.

Nur darf gesagt werden, daß diese Art der Gefäßveränderungen am Uterus nichts Besonderes darstellt. Dem Vergleichsmaterial nach möchte ich aber glauben, daß sie im vorliegenden Falle gesteigert ist (vgl. S. 10). Ätiologisch kommt aber im vorliegenden Fall sicher ein ganz anderes Moment herein. Vielleicht spielen bei den größeren Gefäßen die vorausgegangenen Schwangerschaftsveränderungen eine nicht zu unterschätzende Rolle. Daß es sich nicht um die reinen Bilder derselben handeln kann, ist eindeutig. Außerdem liegt die letzte Schwangerschaft 33 Jahre zurück. Wir sehen auch in diesem Uterus Schwangerschaftssklerosen, wenn auch selten und dann in der Fundusnähe.

Die Veränderungen in der Cervix und im Cavum uteri.

Das Plattenepithel reicht in der Cervix der linken Uterusseite 2 cm hinauf. Bis zu 1 cm ist es sehr gut erhalten; es sind an ihm viel weniger Veränderungen zu finden, als an dem der Portio. Von dieser Stelle aufwärts tritt eine deutliche Beunruhigung ein. Zwischen die einzelnen Zellen ist Flüssigkeit eingedrungen, teilweise besteht kleinzellige und leukozytäre Infiltration, die nach oben erheblich zunimmt. Neben Erythrozyten ist auch Blutpigment zu finden. An der Basis treten frische Blutungen auf. Hier sind die Leukozyten und Lymphozyten vermehrt. Das Ganze bietet das Bild der Regeneration nach Verletzung mit Störung durch entzündliche Vorgänge. Das ist begreiflich, da kurz vorher noch eine Abrasio ausgeführt wurde. Ob dabei noch eine Spätstrahlenschädigung mit im Spiele ist, läßt sich nicht entscheiden.

Subepithelial finden wir eine Art Granulationsgewebe, das dem im Cavum gleicht, mit Fibroblastenwucherungen und Neubildung kollagener Fasern. Hier sind die Polyblasten stark vertreten.

Diese Strecke dehnt sich über einen Zentimeter aus. Auf sie folgt eine epithelfreie, völlig nekrotische Partie, die 1 cm nach oben und $4^1/_2$ mm in die Tiefe des Gewebes reicht (auf dem Präparat). Sie ist ungefähr bohnenförmig und setzt sich unten nur wenig unter das Epithel fort. Es handelt sich um ein Radium-Ulcus.

Es ist vollständig strukturlos. Man sieht schwache Versuche zur Organisation: neugebildete Kapillaren, einige Fibro- und Polyblasten, Plasmazellen, etwas Pigmenttransport. Doch die Kapillaren scheinen bei ihrer Entstehung neuen Schädlichkeiten ausgesetzt gewesen zu sein; sie bilden in ihrem Lumen ein Netzwerk von Vakuolen rundlicher Gestalt, das im stagnierenden Inhalt sich ge-

bildet hat. Morphologisch gehört es in dieselbe Reihe von Inhaltsstauungen, wie sie auch in größeren Gefäßlumina gefunden wurden. Die Endothelzellen sind teilweise zugrunde gegangen, wo sie erhalten sind, sind sie gequollen.

Nach der Tiefe zu bilden Lymphozyten einen dichten Wall vor dem angrenzenden Gewebe. Hinter ihm sind die Gefäße erweitert, die Umgebung ist mit Leukozyten vollgestopft. Diese Anordnung ist im Oxydasepräparat besonders eindrucksvoll. Noch tiefer finden sich ganze Komplexe, die ausschließlich von Plasmazellen gebildet werden.

Nach oben ist das nicht nekrotische Gewebe noch durch einen Streifen Granulationsgewebe abgegrenzt, in dem lebhafte reparatorische Tätigkeit herrscht. Jenseits desselben fallen besonders die ungemein starken Gefäßveränderungen auf. Die Gefäße an der Randpartie sind fast alle völlig verödet. Das interstitielle Bindegewebe ist ödematös und kleinzellig infiltriert. Die etwas tieferliegenden Arterien, besonders die Arteriolen, zeigen eine enorme Mediaverdickung. Die gesamte Wanddicke beträgt oft das Mehrfache des Lumendurchmessers. Auch hier ist die Media mit vielen Vakuolen durchsetzt. Die Ansicht, daß die Gefäßveränderung ein Indikator für die Strahlenintensität ist, wird dadurch gestützt, daß die Gefäße in der Nähe des Ulcus auch die meisten degenerativen Veränderungen aufweisen.

In dem nekrotischen Gebiet liegt eine Cervixdrüse. Die einreihige Anordnung ist gut erhalten; die Zellgrenzen sind verwaschen, die Kerne gut gefärbt und zeigen keine Atypie. Mit dem später an krebsigem bestrahlten Gewebe zu schildernden Veränderungen haben sie keine Ähnlichkeit.

Die Entstehung des Ulcus beruht auf der zytokaustischen Wirkung der Strahlen, die eine Koagulationsnekrose auslöst (Regaud und Lacassagne).

An der gegenüberliegenden rechten Cervixwand wechseln die Befunde ebenfalls mit der Höhe. Bei 2 cm ist das Plattenepithel wie geschrumpft und verzerrt. Die einzelnen Zellen sind kleiner und dunkler als normal und lassen breite Spalten, in denen wieder Flüssigkeit sich befindet, zwischen sich frei. Die oberste Schicht ist teilweise abgerissen (Abrasio). Man wird an Bilder, die nach Hitzeeinwirkung entstehen, erinnert.

Bis 2 mm ist das darunterliegende Gewebe mächtig imbibiert. Das Bindegewebe ist gequollen und zum Teil in hyaliner Degeneration begriffen. Seine Kapillaren sind stark erweitert. In der

Umgebung sind alle Gefäße mächtig verdickt. Der plasmatische Inhalt sieht wie feingesponnen aus.

Das ganze anschließende Stratum submucosum ist ödematös durchsetzt, und zwar nicht nur wie in den nach oben folgenden Schichten in den Interstitien, sondern diffus, so daß die einzelnen Muskelfäserchen und -bündel auseinandergedrängt werden.

In den weiteren Schichten dieser Höhe sind die meisten Arterien wandständig thrombosiert. Das Endothel fehlt öfters. In den Thromben zeigt sich Organisation. Manche sind rekanalisiert und oft sind sie durchsetzt von rundlichen großen Zellen mit hellem Protoplasma und rundem, kleinem, dunklem Kern. Vermutlich handelt es sich hier um Fettkörnchenzellen. Durch die Einbettung von Paraffin war es nicht möglich, eine Fettfärbung anzustellen. Auffallend ist das massige Auftreten von Hämatoidin.

Die Muskelzellkerne der Media sind gequollen. Produktive Intimaveränderungen wie an den Gefäßen weiter unten fehlen. Mediavakuolen sind hier nicht so häufig wie anderwärts.

Verschiedenemal war das Gefäß geborsten. An der Einrißstelle hatte sich ein Granulationsgewebe entwickelt. In der Wand und der Umgebung sind dann reichlich hämosiderinbeladene Zellen festzustellen. Einmal kam es auch zur Bildung eines echten Aneurysma dissecans, indem sich das Blut zwischen die Medialagen hineingewühlt hat.

So starke „endarteriitische" Veränderungen wurden auch von anderen Beobachtern nach Bestrahlung gefunden. Auch Wandblutungen wurden beschrieben (vgl. Lubarsch und Wätjen).

Im Stratum vasculosum besteht ein mächtiges Ödem im interstitiellen Bindegewebe und sehr starke plasmazelluläre und lymphozytäre Infiltration, besonders um die Gefäße herum. Die Wand derselben ist hier nicht hypertrophisch. Die Thromben sind sämtlich in Organisation begriffen. In den interstitiellen Kapillaren wuchert das Endothel ungemein, perivaskulär besteht hochgradige Lymphozyteninfiltration.

Die Muskulatur dieses Stratum erscheint oft wie zerbröckelt. Gegenüber dem Ulcus fehlt das Epithel ebenfalls. Hier ist die Wand der oberflächlichen Gefäße und die der näheren Umgebung auch kleinzellig durchsetzt. Bärmann und Linser zählen diese Wandinfiltration zu den häufigen Befunden an bestrahlter Haut (zitiert nach Fahr). Dieser Befund bildet hier eine Ausnahme und hängt neben der erhöhten Durchlässigkeit des Endothelrohres anscheinend mit den entzündlichen lokalen Vorgängen zusammen.

Genau wie in der Umgebung des Ulcus sind an den Gefäßen dieselben Veränderungen festzustellen: Verdickung, Obliteration. Etwas tiefer treten auch hier Plasmazellenhäufchen auf.

In den nächsten Stufen nimmt die Beteiligung der Schichten an den Demarkationsvorgängen ab. Die Plasmazellen treten gegen die Lymphozyten in den interstitiellen Infiltraten zurück. Auch die obliterierende Gefäßveränderung ist viel seltener. Der hier sehr häufige Mediazerfall zeigt keine Abweichung von dem schon geschilderten. Der Muskelzelleib erscheint hier manchmal körnig zerfallen. Die kleinzellige Infiltration der Media ist hier ebenfalls zu finden, wenn auch schwächer. Die produktiven Intimaveränderungen treten langsam mehr hervor, sind aber nicht so stark wie in den unten geschilderten Gefäßen. Mitunter tritt ein homogenes breites zentrales Gefäßrohr auf, das sich mit Eosin intensiv himbeerfarben tingiert. Feinstruktur ist nicht zu erkennen. An den Venen treten manchmal, aber selten, reine Intimapolster auf, die einseitig, oft halbmondförmig angeordnet sind. Bis annähernd 6 cm hoch ist im Cavum keinerlei Epithelüberzug anzutreffen. Das oberflächliche Granulationsgewebe ist hier mit Fibrinmassen bedeckt, in die reichlich Leukozyten eingestreut sind (Abrasiofolge).

Gradweise nimmt auch das Ödem ab, hält sich aber im ganzen Stratum vasculare um die Gefäße herum fast unverändert stark.

Erst bei $6^1/_2$ cm treffen wir auf Drüsenreste. Teilweise verlaufen sie in der Längsrichtung. Merkmale des Krebses zeigen sie nicht. Sie ähneln in Anordnung und in der Weite des Lumens denen in senilen Uteri. In Fundusnähe hat sich auf einem ganz schmalen Band von Granulationsgewebe auch das einschichtige Oberflächenepithel in normaler Anordnung als niedrig zylindrische Zellen erhalten. Auch die Gefäßveränderungen in diesem Abschnitte weichen von den geschilderten nicht ab. Zwischen Stratum supravasculare und der Serosaschicht besteht ein ausgesprochenes Ödem.

Die Veränderungen am Carcinom.

Es ist noch unverändertes Adenocarcinomgewebe vorhanden, das das ganze linke Tubenostium ausfüllt. Es zeigt dieselbe tubuläre Anordnung wie im histologischen Präparat der Abrasio vor der Bestrahlung (vgl. S. 3). Die einschichtigen Drüsen sind in der Mehrzahl. Von hier aus geht das infiltrierende Wachstum nach den tieferen Teilen der Wand.

Dem Cavum zu tritt eine starke Wucherung zu kompakten Zellhaufen mit kleinen Lumina ohne Basalmembran ein. Dabei geht die Vermehrung der plattenepithelähnlichen Zellen wieder von den basalen Schichten der Einzeldrüsen aus. Jene bilden die Hauptmasse zwischen den Lumina. Dem selben Füllungsmodus begegneten wir auch bei den ursprünglichen Drüsen, wo die Guirlanden und Inversionen von ihrer Basis aus solide werden. Die Drüsen, die von 6 cm Uterushöhe ab in der submukösen Muskulatur sitzen, sind sämtlich so gebaut. Dieser Bau stellt gegenüber dem ursprünglichen und dem Krebs des Tubenostiums ein Weiterschreiten in der Entartung dar. Auf diese von dem peripheren Teil des Ostium tubae wohlabgesetzte Schicht folgt eine andere nach dem Cavum zu, die an Querschnitten unter Beibehaltung drüsiger Umrisse solide Einzelzapfen in Verhornung darstellt. Die Grenzlinie ist ziemlich scharf. In den Partien unterhalb des Tubeneingangs ist sie von den erhaltenen Drüsen durch ein nach oben allmählich schmäler werdendes Band von Muskulatur getrennt. Jenseits ist der ursprüngliche Krebs direkt in die Muskulatur von oben her eingedrungen. Aber auch im Tubeneingang selber ist die Grenze deutlich. Mitunter allerdings ist sie dadurch verwischt, daß zwischen die verhornten Zapfen junges Krebsgewebe einwächst, so daß ein mehr oder weniger buntes Bild entsteht, aus dem sich aber durch die Serie hindurch die Grenze deutlich verfolgen läßt.

Im folgenden sind mit „ursprünglichen" Drüsen jene vom Typus des 1. Abrasionspräparates und des Ostium tubae gemeint. Als „wohlerhalten" sind alle bezeichnet, die nicht „verhornt" sind. Über den Begriff Verhornung wird noch einiges zu sagen sein. Hier kennzeichnet er das Vorhandensein von Zellen mit scharf umrissenem Leib mit oder ohne Kern, die in ihrer Gesamtheit an geschichtetes Plattenepithel erinnern. Unter „Übergang" wird hier nicht ein zeitlicher Entwicklungsfaktor verstanden, sondern die lokale Annäherung eines Typus an den andern. Ich bespreche zuerst die Vorgänge am Epithel. Später werden die Veränderungen an den dazugehörigen Gewebsanteilen beschrieben.

Im Ostium tubae und in der linken Uteruskante ist der ursprüngliche Krebstypus erhalten. Die einzelnen Drüsen stehen mehr oder minder radiär und sind quer getroffen. Neben den einfachen Drüsenschläuchen treten auch solche mit invertierendem Wachstum auf. Um die Schläuche herum zieht ein schmales Stromaband. Wenn sich die Drüsen der Grenze nähern, an der die verhornten auftreten, sehen wir in den tieferen Partien gewöhnlich einen Übergang in die kompakten Bildungen, die vorher beschrieben wurden.

Anders verhalten sich die Drüsen, die ohne Vermittlung von Granulationsgewebe in der oberflächlichen Muskulatur des Stratum submucosum sitzen. Sie gehören mit wenigen Ausnahmen zu jenen Komplexen, in denen die Basalmembran nicht erhalten ist, und die eine fortschreitende Entartung des Carcinoms darstellen. Dieser Typus läßt sich formal nicht immer von den vorher erwähnten kompakten Bildungen trennen. Auf den Präparaten bildet die nicht verhornte Partie in der 6-cm-Serie den Uteruskantenwinkel. Er reicht von der Verhornungsgrenze ca. 1 mm tief ins seitliche Gewebe. Die Vorderwand bleibt ziemlich lange frei von Verhornung und von Drüsen. Auf ihr bildet das Granulationsgewebe auch nur ein schmäleres Band. Mit dem Vorrücken der Drüsen auch auf die Vorderwand markiert sich auch hier die Grenze deutlich und entspricht dann annähernd der der Hinterwand.

Die verhornten Drüsen bilden solide Pfeiler, die die Grenze des Granulationsgewebes weit überragen. Es gibt Partien, wo sie sehr eng stehen und wo durch die Serie ihr allmähliches Konfluieren deutlich verfolgbar ist. Dann bedecken sie oft als breite Masse, sich ins Cavum verbuckelnd, die Oberfläche. Gewöhnlich läßt sich aber auch an solchen Bildungen die Grenze der einzelnen Drüsen auffinden, dort, wo die benachbarten Zellen einem verschiedenen Entwicklungsstadium angehören. Mitunter wird sie auch durch Züge der spindelförmigen Zellen (siehe weiter oben) gebildet, die meist die Seiten der Pfeiler begrenzen.

Der Aufbau dieser Zapfen wird von einer weitgehenden Gesetzmäßigkeit beherrscht, die manchmal durch Schrägschnitte stark verwischt ist, die sich aber immer wieder deutlich zeigt, wenn man einen Pfeiler durch eine Reihe von Schnitten verfolgt. Da sich weitgehende Folgerungen aus diesem Bau ergeben, schließe ich hier eine eingehende Beschreibung an.

Die äußerste Begrenzung am Fundus bilden eine geringe Anzahl von polygonalen Zellen von der Art derer, die auch in den wohlerhaltenen Drüsen vorhanden sind. Von dem Fundus sieht man nach beiden Seiten die spindelförmigen Zellen ziehen, die sich auch weiterhin immer in den Randpartien halten, höchstens ziehen einzelne axial cavumwärts. Im Inneren liegen große, mehr rundliche Zellen, deren Kern oft in einem hellen leeren Hofe liegt (Protoplasmaverflüssigung) und Degenerationszeichen aufweist. Über die Zellgrenze hinaus ziehen deutliche Interzellularbrücken. Mehr dem Cavum zu trifft man auf eosinophile Leukozyten in den

Zellen; nach der Oberfläche nehmen sie rapide zu, und zwar mit dem Grade des Kernuntergangs. Am Fundus sah ich sie nie eindringen. Je mehr sich der Zellhaufen dem Cavum zuschiebt, um so mehr dehnt er sich auch in die Breite aus. Die Zellen nehmen an Größe zu, die Zellgrenze tritt immer deutlicher hervor und färbt sich stärker mit sauren Farbstoffen. Die Zellachse legt sich jetzt mehr horizontal. Hier fehlen die Kerne in einer großen Zahl der Zellen. Es treten nun auch ganze Flächen einer gleichmäßig feinkörnigen Substanz auf, die mit Eosin rötlich tingiert ist, in der kein Kern liegt und wo die Zellgrenzen sich nur schwach abheben.

Im Präparat VII 93 sieht man deutlich das Zusammenfließen von drei Drüsen. Nach links ist die Grenze durch spindelförmige Zellen nicht ganz scharf markiert. Rechts bestehen Unterschiede in Zellgröße und Kernzustand. Man bemerkt so deutlich, daß es sich nicht um ein sich über die Oberfläche gleichmäßig ausdehnendes mehrschichtiges Plattenepithel handelt, das sich nach dem von Kaufmann beschriebenen Modus zapfenförmig in die Tiefe senkt, wie dies im Falle Sitzenfrey's fraglos so ist. Dagegen spricht auch, daß die Riffzellen nur in der Tiefe der Zapfen auftreten. Würde es sich um Einsenkungen handeln, so müßten irgendwo an der breiten Basis (hier konfluierter) Zellkomplexe ebenfalls eine Andeutung von einem „Stratum spinosum" zu sehen sein. In der ganzen Serie ist mir nicht ein einziges Mal eine solche Bildung begegnet.

Oft hatte ich den Eindruck, als würden nur umschriebene Teile einer Drüse das Material zu einer ausgedehnten Verhornung abgeben. Diese Möglichkeit besteht um so mehr, als in den Drüsen vor der Bestrahlung nicht eine jede spindelförmige Zellen enthält; wo sie vorhanden sind, treten sie auch meist nicht im ganzen Umfange des Drüsenschlauches gleichmäßig auf. In den Präparaten konnte ich allerdings keinen eindeutigen Beleg dafür finden.

Robert Meyer gibt an, daß nach der Strahlenschädigung als Endzustand eine atypische Verhornung der Zellen eintrete. Nach meinen Befunden betrifft es so ziemlich alle Epithelzellen. Auf die Genese dieser Bildungen komme ich später zurück.

Der auf S. 14 geschilderte Zapfen stellt gewissermaßen den Prototyp unserer Verhornung dar. Er ist am besten in den tieferen Schichten zwischen 6 und 7 cm vertreten. Je mehr die Uteruswand nach dem Tubenostium hin zurückweicht, um so mehr verwischen sich die Bilder. Wir finden dann neben diesen verhornten Partien an der Oberfläche des Cavums auch solche tiefer im Granulationsgewebe. Dort sind es gewöhnlich quer getroffene Zapfen. Daneben

sehen wir nun sich eine besondere Art „wohlerhaltener“ Drüsen eindrängen, die sich von ihrer ursprünglichen Form oft weit entfernen und sicherlich in ihrem Wachstum viel aggressiver sind als diese.

Das Charakteristische an diesen Bildungen ist die Wucherung der spindelförmigen Zellen (Sp.-Z.). In Präparat VII 116 sieht man sie außerordentlich vermehrt und fischzugartig angeordnet. Unten ist ein kleines Drüsenlumen abgebildet, das von sehr vielen Sp.-Z. umgeben ist. In der Mitte der Wucherung ist noch eine Drüse zu sehen, bei der die polygonalen Zellen erhalten sind. Die Sp.-Z. fallen besonders durch ihre intensive Kernfärbbarkeit mit basischen Stoffen auf. Die polygonalen Zellen treten ihnen gegenüber stark in den Hintergrund. Es handelt sich hier um völlig entartete „Drüsen“, in denen Zellen, die weniger different sind als die der Drüsen, die Oberhand gewinnen. Darauf ist noch näher einzugehen.

Mit der Nähe des Tubenostiums schreitet auch die Verhornung im Kantenwinkel vor. Drüsen, die weiter unten intramuskulär lagen, brechen nun ins Cavum durch, wobei auch die Zellen sich in dieser Richtung einstellen. Gleichzeitig werden die Drüsen kompakter. Vermutlich laufen diese Drüsenverbände nicht genau längsgestreckt, sondern bogenförmig nach unten, so daß ihre unteren Ausläufer quer, die oberen tangential getroffen werden. Ihr Ursprung ist oben im Ostium zu suchen. Ob die in die Augen springende Degeneration in den oberen Partien von ihrer oberflächlichen Lage und damit vielleicht von der stärkeren Einwirkung der Strahlen herrührt, ist sehr unsicher. Bedenkt man, daß das Cavum zweimal in einem Abstand von 58 Tagen mit Radium bestrahlt wurde, daß außerdem auch noch Röntgenstrahlen einwirkten, so wäre es an sich nicht verwunderlich, wenn wir verschiedenen Graden von Schädigung begegneten. Außerdem wirkt sich bekanntlich die Noxe der Strahlen erst nach einer gewissen Zeit aus. Wir wissen aber nicht, wieviel spontane Veränderung ist und können nicht entscheiden, wie die Potenzen der Zellen beeinflußt wurden und wieviel dann von der Veränderung auf Kosten von Regenerationsversuchen unter veränderten Bedingungen, Gefäß- und Bindegewebsschäden usw. zu setzen ist. Daß eine Spätänderung als Nachwirkung der Bestrahlung eintreten kann, ist nach den Untersuchungen Fahrs sehr wahrscheinlich.

Damit komme ich zu der Frage nach der Genese der Hornbildungen und der anderen Veränderungen.

Daß die geschilderten Hornzapfen erst nach der Bestrahlung auftraten, ist bestimmt. Weder die Untersuchung des Abrasionsmaterials vor, noch die nach der Bestrahlung gaben irgendeinen Hinweis auf eine derartige Veränderung. Es könnte nun die Frage auftauchen, ob durch die Bestrahlung die Drüsenkerne so geschädigt worden sind, daß sie in der Folge verhornen und, wie immer bei diesem Prozeß es der Fall ist, sich ausdehnen und so zu kompakten Bildungen führen von der Gestalt der geschilderten Hornzapfen. Oder sind durch die Bestrahlung am Carcinom solche Veränderungen gesetzt worden, die sich erst nachträglich auswirkten, wenn noch eine Möglichkeit zur Regeneration in den Resten gegeben war, und führte dann diese Regeneration unter den dadurch geschaffenen völlig neuen Bedingungen zu dieser Gewebsform? Das letztere scheint mir wahrscheinlich, denn wir finden einen neuen Bauplan, der mit einer Art von Gesetzmäßigkeit eingehalten wird und der durchaus die Struktur der verhornten Zapfen beherrscht. Nur deshalb läßt sich von einer „Charakterveränderung" der Neubildung sprechen.

Wo wir sonst an bestrahlten Carcinomen die Strahlenwirkungen verfolgen, sehen wir nur selten eine neue Form auftauchen. Wir finden dann gewöhnlich in der mehr oder weniger erhaltenen alten Anordnung Zellen mit allen Zeichen der Degeneration. In der später folgenden Arbeit sollen auch solche Vernichtungen geschildert werden. Diese ganze Fragestellung würde sich erübrigen, wenn nicht der Typus Plattenepithel so deutlich aus diesen Veränderungen herausschaute. Ich sagte schon, daß es Verhornung atypischer Art strahlengeschädigter Zellen gibt. Aber hier handelt es sich um eine „geordnete" Verhornung.

Nach allem, was mir über Metaplasie bekannt ist, scheint mir der folgende Erklärungsversuch den Befunden am meisten gerecht zu werden. Wir treffen in der ursprünglichen krebsigen Drüsenimitation mitunter auf Zellen von spindelförmigem Aussehen, wie sie geschildert wurden. Wir begegnen ihnen auch am exstirpierten Uterus in wohlerhaltenen Drüsen und sehen sie zu komplexen Bildungen wuchern. Und dann finden wir diese Zellen wieder in den verhornten Drüsen.

Selbstverständlich ist es nur höchstwahrscheinlich, daß es sich jedesmal um dieselbe Zellart handelt. Doch wird auch in der Histologie durch Vergleich verschiedener Zustandbilder und die Ähnlichkeit bestimmter Zellen darin auf deren Identität geschlossen. Die Histologie

hat allerdings die Möglichkeit, zeitlich verschiedene Entwicklungsstadien zu sammeln. Hier stehen nur zwei vor und nach der Bestrahlung zur Verfügung und nach der Bestrahlung ist es ein Nebeneinander mehrerer Stadien.

Mit großer Bestimmtheit sind die Spindelzellen jene, die über die Regeneration hinweg zu einer echten Metaplasie führen. Fischer-Wasels leitet die metaplastischen Bildungen von Zellen ab, die nicht nur eine Potenz haben, die aber auch in einem ausdifferenzierten Epithel vorhanden sein können. Vermutlich handelt es sich bei den Sp.-Z. um jene Zellart, die erst durch die Gewebekultur mit Plattenepithelien ihre Bestätigung als Epithelzelle erhielt. Man findet sie auch heute noch manchmal mit Bindegewebszellen verwechselt. Die Sp.-Z. hat demnach Keimzellcharakter. Aus ihr geht als nächste Stufe die größere spindelförmige Zelle mit Tonofibrillen hervor, diese wird dann mehr rundlich usw. bis zum Übergang in die kernlose verhornte Zelle, genau wie bei der Entstehung und Regeneration der Plattenepithelien. Es handelt sich demnach bei den vorliegenden Bildungen um metaplastische im Sinne des Faserepithels.

An dieser Stelle ist noch ein Wort über die Riffzellen und die Verhornung zu sagen. Herr Prof. Heidenhain, Tübingen, hatte die Güte, mir aus einigen ihm übersandten Präparaten zu bestätigen, daß es sich ohne Zweifel bei den als Riffzellen bezeichneten Zellen um echte handle. Robert Meyer zieht aus dem Fehlen von Riffzellen und Eleidin in den bekannten Fällen von Adenocancroid den Schluß, daß es lediglich scheinbare Plattenepithelbildungen seien. D. h. er leugnet das Vorkommen einer echten indirekten Metaplasie. Sitzenfreys Lehrer, v. Franqué, nimmt aber dennoch eine echte Metaplasie an. Auch Sitzenfrey selber bezeichnet seine vorher erwähnten Befunde[1]) als Kaufmann-Hofmaier-Metaplasie, die vom Oberflächenepithel des Uterus ausgeht. v. Franqué begründet seine Ansicht damit, daß ja nicht immer im Portioepithel Riffzellen aufträten und daß somit ihr Fehlen an den metaplastischen Geweben kein Grund für die Ablehnung einer echten Metaplasie sei. Herr Prof. Heidenhain teilte mir schriftlich mit, daß das Eleidin überhaupt nicht bei allen Arten von Verhornung als Zwischenstufe aufträte. Demnach fällt auch dieser Einwand Robert Meyers hinweg. Nach Kaufmann (zitiert nach Sitzenfrey) bildet das Oberflächenepithel zusammen mit den Uterusdrüsen eine Einheit. Ent-

[1]) Allerdings keine Adenocancroide.

wicklungsgeschichtlich ist das fraglos der Fall. Es ist also auch rein theoretisch denkbar, daß aus beiden Anteilen metaplastische Bildungen hervorgehen, denn außerdem ist ja auch das Plattenepithel der Portio vom selben Ursprung. Echtes Keratohyalin konnte ich mit der Mallory-Färbung nachweisen.

Eine andere Frage ist die, weshalb in dem verhornten Zapfen eine solch starke Degeneration herrscht. Wie wir sahen, brachte Fahr für die Epidermis eine bestechende Erklärung. Hier in unserem Falle bestehen allerdings zwei Möglichkeiten. Entweder es handelt sich um eine latente Schädigung der spindelförmigen Keimzellen, so daß, wie am Plattenepithel der Haut, die Tochtergenerationen minderwertig sind. Oder aber tragen die Sp.-Z. als Abkömmlinge des minderwertigen krebsigen Gewebes von vornherein den Stachel der Degeneration in sich.

Das Granulationsgewebe.

Die Unterlage der geschilderten Epithelien im Uteruscavum bildet ein hyalin-sklerotisches Gewebe, dessen Gerüst noch an den Aufbau der Muskulatur erinnert. Es ist weitmaschig. In den Maschen ist seröse Flüssigkeit enthalten. Sehr weite Kapillaren durchziehen diese Art Granulationsgewebe in allen Richtungen und umstehen das Epithel oft in großer Menge. An einem Zapfen, der eben resorbiert wird, zählte ich sieben Kapillaren. Die Infiltration wechselt mit dem Zustand des Epithels. Im allgemeinen ist sie kleinzellig, doch sind auch Plasmazellen reichlich vorhanden, und halten sich mit Vorliebe an die Außenseite der Gefäße. Mitunter sind sie an der Basis der verhornten Partien gürtelartig angeordnet. Fibroblasten wuchern besonders stark, wo das Epithel im Untergang begriffen ist. An diesen Stellen wird auch sehr viel Pigment abgeschleppt.

Die Funktion der Resorption untergegangenen Epithels ist mitunter stark ausgeprägt.

Bei der Schilderung der Veränderungen in Cervix und Cavum wurde schon das Vorhandensein dieser Art von Gewebe als der Muskulatur oberflächlich aufliegend geschildert. Vom veränderten Portiobindegewebe unterscheidet es sich durch die sehr starke Durchsetzung mit Entzündungsstellen, seine lebhafte Remotio und Reparatio, außerdem durch die Genese seines Grundgerüstes aus der Muskulatur, das mitunter noch deutlich Längs- und Querschnitt erkennen läßt.

Auffallend ist die an den einzelnen Abschnitten immer ziemlich scharfe Grenze gegen die Muskulatur. An der Vorderwand ist seine Schicht gewöhnlich mächtiger als hinten, und zwar scheint dies von der Anzahl der inserierenden Drüsen und deren Abwandlungsformen abzuhängen.

Die unter dem Granulationsgewebe liegenden Gefäße zeigen eine ganz besonders starke Hypertrophie und Histolyse (vgl. Schürmann und MacMahon) der Media, genau wie die in der Umgebung des Radiumulcus. Mit der Entfernung vom Cavum nimmt die Mediaverbreiterung ab, die Histolyse dagegen viel weniger.

Durch die außerordentlich starke Durchblutung und Durchtränkung mit wahrscheinlich seröser Flüssigkeit — Fibrin war nicht nachzuweisen — scheint das geschilderte Gewebe dysorische Wirkung zu haben.

Muskulatur.

Ihre Veränderungen wurden zum Teil schon im Abschnitt Cervix und Cavum berührt. Am auffallendsten ist das Ödem, das am Rande zum Granulationsgewebe auch zwischen einzelne Faserbündel hineinreicht. Dadurch entstehen auf quergetroffenen Bündeln ganz ähnliche, vakuolenartig aussehende Spalten, wie wir sie auch in der Gefäßmedia fanden. Auch insofern besteht mit der Gefäßmuskulatur eine Ähnlichkeit, als dieselben Kernveränderungen (Pyknose und Wandhyperchromatose) vorhanden sind, und außerdem kommt es auch zu Zerbröckelung der Muskelsubstanz wie in ihr.

Nun reichen aber diese Muskelveränderungen ziemlich weit nach außen. Es ist deshalb hier unter anderem auch an die Beeinflussung durch die von außen einwirkenden Röntgenstrahlen zu denken.

Das geschilderte Ödem reicht auf den Schnitten bis in eine Tiefe von ca. 3 mm. Von hier ab ist es wieder vorwiegend interstitiell im Bindegewebe. Mit dem Ödem nimmt auch die meist kleinzellige Infiltration ab.

Welche der beschriebenen Veränderungen können als Folge der Bestrahlung angesehen werden?

Eindeutig mit der Bestrahlung in Zusammenhang gebracht werden können nur die Veränderungen, die vorher nicht bestanden und für die sich keine andere Ursache nachweisen läßt. Darunter

fällt in weitem Maße das Carcinom. Daß seine Charakterveränderung als Regenerationsversuch nach Schädigung durch die Bestrahlung aufgefaßt werden muß, hoffe ich einleuchtend dargestellt zu haben. Merkwürdig ist dabei, daß die spindelförmigen Keimzellen anscheinend weniger in Mitleidenschaft gezogen wurden als die differenten Drüsenzellen des Carcinoms. Wahrscheinlich handelt es sich um vorerst ruhende Zellen, die infolgedessen einen geringen Stoffwechsel haben. Mitosen sah ich auch nicht an ihnen.

Neben diesen verhornten Drüsen besteht noch Carcinom vom ursprünglichen Typus. Eine andere Form der Drüsenwucherung ist nun auch aufgetreten. Ihre Deutung als Strahlenschädigung ist schwierig, da ja auch sonst ähnliche Änderungen am Carcinom vorkommen.

Die Art des Zelluntergangs, d. h. die Form der Kerndegeneration, bildet auch keine Besonderheit, die einen Schluß auf Einwirkung von Strahlen zuließe.

Die Veränderungen am Portioepithel beruhen nicht sicher auf Strahlenschädigung. Sie sind jedenfalls nicht spezifisch.

Auch für die Gefäßveränderungen, sofern sie auf Endothelschädigung beruhen, ist die Strahlung als ätiologischer Faktor anzuerkennen. Die sich an die Endothelschädigung anschließenden Folgen, einschließlich der Vakuolenbildung, sind aber nicht mit Sicherheit spezifisch, da hier noch andere Wirkungen sich dazugesellen, wie Ernährungsstörungen und physikalisch-chemische Veränderungen der Umgebung.

Ähnlich steht es mit der Frage bei der Muskulatur. Hier ist die Entscheidung schwierig, weil wir nicht sicher sagen können, die Veränderungen am Cytoplasma seien Folge des Kernunterganges, obwohl nach den Erfahrungen anzunehmen ist, daß der Kern zuerst geschädigt wird. Sicherlich handelt es sich bei der Muskularis-Veränderung wie bei der des Portiobindegewebes um Fragen der Dysorie. Dazu kommt, daß sich die Schädlichkeiten mit der Zeit vermehren, handelt es sich doch sicher um nachwirkende im Sinne Dietrichs. Es kommt die Gewebsumstimmung dazu (Schade), also ein komplexer Vorgang, von dem wir nur einen Zustand sehen. Zu allem kommt noch die Noxe des Carcinoms, die auch das Bindegewebe und seine Umgebung betrifft.

Nichtsdestoweniger ist es wahrscheinlich, daß der Anstoß auch zu diesen Veränderungen bis zu einem gewissen Grade durch die Bestrahlung gegeben wurde, d. h. daß es sich cum grano salis um indirekte Strahlenwirkung handelt.

Sicherlich direkte Strahlenwirkung ist das Radiumulcus. Regaud und Lacassagne sprechen von cytocaustischer Strahlenwirkung, die eine Koagulationsnekrose auslöst. Im vorliegenden Falle ist sie durch die eingespannte Lage des Radiumröhrchens im Cervikalkanal und vielleicht mit durch die Wiederholung der Applikation nach einem relativ kurzen Zeitraum erklärlich. Vielleicht addiert sich dazu die Röntgenstrahlung und die vom Radium, das in der Scheide lag. Die letztere wurde ja ziemlich intensiv behandelt. So wie das Röhrchen gelegen hat, ist jedenfalls diese Möglichkeit gegeben (siehe Beschreibung). Es können allerdings die lokalen Verhältnisse die Schuld allein tragen, da gerade dort diese Ulcera öfters gefunden werden, die dann in der Folge zu Fistelbildungen nach Rectum und Blase führen können.

Eine wesentliche Frage ist die nach dem Zusammenhang des Granulationsgewebes mit der Strahlenwirkung. Etwas diesem Gewebe Ähnliches tritt eigentlich nur in der Umgebung eines zerfallenen Carcinomes auf. Mit dem üblichen Granulationsgewebe hat es nur geringe Ähnlichkeit, obwohl ja auch dieses von verschiedenen Umständen beeinflußt werden kann. Die ziemlich scharfen Grenzen gegen die Umgebung verlocken, es in Beziehung zu setzen mit einem Zentrum, das zwangsläufig axial im Cavum liegen müßte, vielleicht nach der einen oder anderen Seite etwas verschoben. Für die Partie unterhalb 6 cm ist die Beurteilung erst recht schwierig, da ja dort noch die Nachwirkung der kurz vor der Exstirpation ausgeführten Abrasio sich auswirkt. Es kommt hinzu, daß wir bei der Beschreibung der Epithelveränderungen immer wieder eine bestimmte Abgrenzung der einzelnen Drüsentypen vorfanden, die ziemlich scharf eingehalten ist. Die Drüsen im Kantenwinkel und in der Muskulatur scheinen frisch zu sein. Die kompakten Bildungen, die ins Cavum hineinragen und noch nicht verhornt sind, können ihre Ursache in ganz anderen Faktoren haben, so daß also aus diesen Grenzen nicht ihr Zusammenfallen mit der Größe des Aktionsradius der Strahlen geschlossen werden kann. Eine Stütze dieser Vermutung könnte darin gesucht werden, daß die stärksten Veränderungen an den kleinen Gefäßen gerade unterhalb des Granulationsgewebes vorhanden sind. Denn immerhin scheint doch die Stärke dieser Veränderungen in einem gewissen Zusammenhang mit der Strahlenintensität bzw. -nähe zu stehen, doch degenerieren diese Gefäße auch sonst besonders stark („spezifische Gefäße").

Wiegt man so einen Faktor gegen den anderen ab, so läßt es sich letzten Endes doch nicht entscheiden, ob am Granulations-

gewebe der Zusammenhang mit der Strahlung und ihrer Intensität bzw. ihrer Reichweite angenommen werden darf.

Zum Schluß muß gesagt werden, daß auch bei meinen Untersuchungen sich nirgends ein Anhaltspunkt für ein sogenanntes spezifisches Zeichen für Strahlenveränderungen fand. Die Strahlen stellen einen Reiz dar, auf die der Körper mit den ihm zu Gebote stehenden Mitteln reagiert. Aus dieser Überlegung heraus läßt sich von vornherein etwas Spezifisches gar nicht erwarten. Lediglich aus der Kombination und der Intensität der Veränderungen läßt sich ein Rückschluß auf die Natur der Einwirkung gewinnen.

Welche der sicheren Strahlenveränderungen den Röntgen- oder Radiumstrahlen zugesprochen werden müssen, war nicht zu entscheiden. Wäre die Bildung des Granulationsgewebes durch die Radiumstrahlen verursacht, so würden an ihm gemessen fast alle Veränderungen durch die letzteren hervorgerufen worden sein. Wenn man berücksichtigt, daß die Außenfläche des Uterus einschließlich der Tube fast ganz unverändert ist, gewinnt die Möglichkeit der Dominanz des Radiums.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit gibt eine kurze Übersicht über die wesentlichen Untersuchungsergebnisse von ungefähr 400 histologischen Präparaten eines bestrahlten carcinomatösen Uterus. Auf Diskussion und weitgehende Abgrenzung differentialdiagnostischer Art wurde zugunsten der Schilderung verzichtet.

1. Die Veränderungen am Portioepithel sind nach Bestrahlung die gleichen wie an der Haut (nicht spezifisch).
2. Es wird ein Radiumulcus eingehend beschrieben.
3. Beschreibung einer besonderen Art von Granulationsgewebe im ganzen Cavum uteri.
4. Die Befunde an den Gefäßen sind prinzipiell gleicher Natur wie die bei maligner Nephrosklerose, bzw. der allgemeinen „Dysorie".
5. Im bestrahlten Uterus sind noch unveränderte Carcinomnester vorhanden.
6. In der Folge der Bestrahlung ist am krebsigen Drüsenepithel eine echte Metaplasie in Plattenepithel bzw. in Adenocancroid aufgetreten.

7. In den Plattenepithelteilen dieses Adenocancroids wird zum erstenmal das Vorhandensein von Riffzellen festgestellt und deren Ursprung aus einer im ursprünglichen Carcinom vorhandenen Zellart abgeleitet.

8. Es wird versucht, die Veränderungen nach der Bestrahlung einzuteilen in direkte und indirekte Strahlenwirkungen, bzw. in solche, die andere Ursachen haben. Es ergibt sich dabei, daß die Strahlen besonders die Epithelien und das Gefäßendothel schädigen.

Es ist mir ein Bedürfnis, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Siegmund für die Überlassung des untersuchten Uterus und für seine immer mit großer Bereitwilligkeit gegebenen Ratschläge herzlich zu danken. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Heidenhain für seine Auskunft und Herrn Prof. Dr. Baisch für die Überlassung der Krankengeschichte. Besonderer Dank gebührt Fräulein v. Kehler für ihre aufopfernde Mithilfe bei der technischen Verarbeitung des Materials.

Literatur.

Bierich, Über die Beteiligung des Bindegewebes bei der experimentellen Krebsbildung; Virchows Arch. Bd. 39. — Borst, Das Pathologische Wachstum, Aschoffs Lehrbuch der Pathologie Bd. 1, 1929. Borst, Echte Geschwülste; ebendort. — Caspari, W., Weiteres zur biologischen Grundlage der Strahlenwirkung; Strahlentherapie XVIII, 1924. — Deelman, H. T., Die Histopathologie der Uterusmucosa. 1933. — Delbanco, Zur Einwirkung des elektrischen Stromes auf Epithel und Krebszelle; Virchows Arch. Bd. 254. — Dietrich, A., Grundriß der Allgemeinen Pathologie, 1927. — Dürck, H., Die sogenannte Thrombangitis obliterans im Rahmen der infektiösen und toxischen Gefäßentzündung. — Ernst, Handbuch der Allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand Bd. 3/1, 1915. — Fahr, Th., Die Haut unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen; Virchows Arch. Bd. 254. — Fauser, Marta, Gefäßveränderungen bei septischen Hautblutungen; Dermatologische Zeitschrift Bd. LXII, 1931. — Fischer-Wasels, B., Metaplasie und Gewebsmißbildung; in Bethe-Bergmanns Handbuch der allgem. u. spez. Physiologie XIV, 2. — Von Franqué, Die epithelialen Geschwülste; in Veit-Stoeckels Handbuch der Gynäkologie. — Holthusen, Die Wirkung der Röntgenstrahlen in biologischer Hinsicht; Strahlentheripie XVIII, 1924. — Kon und Karaki, Über das Verhalten der Blutgefäße in der Uteruswand, Virchows Arch. Bd. 191. — Lubarsch, Entzündung; Aschoffs Lehrbuch Bd. 1, 1928. — Lubarsch und Wätjen, Allgemeine und spez. Histologie der Strahlenwirkung; in Lazarus' Handbuch der ges. Strahlenkunde Bd. 1, 1927. — Maximow, Bindegewebe und blutbildende Organe; in von Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. 2, 1927. — Meyer, Robert, Band Uterus; in Henke-Lubarschs Handbuch. — Moraller-Höhl-R. Meyer, Atlas der normalen Histologie der weiblichen Geschlechtsorgane, 1909. — Pankow, Graviditäts-, Menstruations- und Ovulationssklerose der Uterus- und Ovarialgefäße; Arch. f. Gynäkologie Bd. 80. — Rößle, Robert, Allgem. Pathologie der Zelle und der Gewebe; Aschoffs Lehrbuch Bd. 1. — Rößle, Wachstum und Altern, 1923. — Rößle, Über die Veränderungen an der Leber bei Basedowscher Krankheit; Virchows Arch. 1934, Bd. 1. — Schröder, R., Die weiblichen Genitalorgane; Möllendorfs Handbuch der mikroskop. Anatomie des Menschen Bd. 7, 1. — Schürmann und MacMahon, Die maligne Nephrosklerose; Virchows Arch. 1934 Bd. 1. — Schultz, Arthur, Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes; Virch. Arch. Bd. 239. — Sternberg, Karl, Über die elastischen Fasern; Virch. Arch. Bd. 254. — Sitzenfrey, Über mehrschichtiges Plattenepithel der Schleimhautoberfläche des Uterus beningnen und malignen Charakters; Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. 59. — Tannenberg, Jos., Bau und Funktion der Blutkapillaren; Frankfurter Ztschr. für Pathologie Bd. 34.

Lebenslauf.

Am 29. Mai 1903 wurde ich zu Feuerbach (Stuttgart) als Sohn des 1905 verstorbenen Kaufmanns Hugo Alexander Zinck und seiner Ehefrau Maria geb. Schwinghammer geboren. Nach Ablegung des Einjährig-Freiwilligen-Examens trat ich in eine Buchhandlungslehre ein und war nach deren Beendigung als Assistent des Ausstellungsleiters im Kunsthaus Schaller in Stuttgart tätig. Im März 1927 machte ich die Reifeprüfung an der Friedrich-Eugen-Oberrealschule in Stuttgart nach, um Medizin studieren zu können.

Als Studienorte wählte ich Tübingen, Freiburg, Wien und München, wo ich am 24. Juni 1933 das Staatsexamen ablegte.

Vom 24. Juli bis 30. September 1933 war ich an der Württembergischen Landeshebammenschule Stuttgart-Berg tätig. Seit 1. Oktober 1933 bin ich als Medizinalpraktikant am Städtischen Katharinenhospital Stuttgart angestellt.

Stuttgart, den 18. Januar 1934.

Karl Hugo Zinck.